

可降解聚碳酸酯基聚氨酯的仿生改性及其性能研究

梁飞,余丽丽,李立,范涛,王小库,陈科洁

(西安医学院药学院,陕西西安710021)

摘要:以可生物降解的L-赖氨酸二异氰酸酯(LDI)为硬段,聚碳酸酯二元醇(PCDL)为软段,采用溶液预聚体法合成了毒性小、生物降解性能优异的医用聚碳酸酯基聚氨酯。利用迈克尔加成反应将2-甲基丙烯酰氧基乙基磷酸胆碱引入到聚碳酸酯基聚氨酯表面进行改性,并对其生物相容性进行评价。蛋白质吸附实验结果表明,接枝MPC后聚氨酯膜表面具有良好的抗蛋白吸附能力;血小板黏附实验结果显示,接枝MPC后膜表面血小板黏附量显著减少,说明在聚碳酸酯基聚氨酯表面构建类似细胞膜的仿生结构可以改善其生物相容性。

关键词:生物降解;聚碳酸酯聚氨酯;仿生改性;血液相容性

中图分类号:TQ323.8

文献标志码:A

文章编号:0253-4320(2015)11-0106-05

DOI:10.16606/j.cnki.issn.0253-4320.2015.11.025

Study on biomimetic surface modification and properties of biodegradable polycarbonate-based polyurethane

LIANG Fei, YU Li-li, LI Li, FAN Tao, WANG Xiao-ku, CHEN Ke-jie

(Department of Scientific Research, Xian Medical University, Xi'an 710021, China)

Abstract: Polycarbonate-based polyurethane with low toxicity and excellent biodegradability is prepared using biodegradable L-lysine diisocyanate as hard segment and polycaprolactone glycol (PCL) as soft segment. Then, 2-methacryloyloxy-ethyl phosphorylcholine (MPC) is introduced into the surface of polycarbonate based polyurethane using the Michael addition reaction. The biocompatibility is also evaluated. Protein adsorption experiments show that the surface of polycarbonate based polyurethane membrane which is grafted with MPC has excellent anti-protein adsorption ability. Platelet adhesion experiment results show that the platelet adhesion of surface grafted with MPC is significantly reduced, indicating the improved biocompatibility of polycarbonate based polyurethane surface.

Key words: biodegradation; polycarbonate-based polyurethane; biomimetic modification; hemocompatibility

聚氨酯(Polyurethane, PU)具有优良的机械性能和生物相容性,被认为是最具价值的医用合成高分子材料之一^[1]。聚碳酸酯型聚氨酯在医用材料应用中具有更好的生物相容性及稳定性^[2-3],其中聚碳酸酯二元醇(PCDL)因其分子内含有低聚碳酸酯单元且两端带有羟基,被认为是所有聚酯和聚醚类多元醇中综合性能最优异的一种多元醇^[4-5]。氨基酸类二异氰酸酯可生物降解为人体需要的氨基酸,特别是赖氨酸二异氰酸酯(LDI)生物降解产物——赖氨酸可参与机体新陈代谢,是一种性能优良的医用材料合成原料,且其分子表面可修饰性强^[6]。因此笔者以赖氨酸二异氰酸酯LDI为硬段,聚碳酸酯二元醇(PCDL)为软段,制备毒性小、生物相容性好、降解性优异的聚碳酸酯型聚氨酯^[7-11]。

然而,人工合成的高分子材料与血液长期接触会引起凝血,甚至形成血栓,大大影响此类材料的应

用^[7-8]。通过对生物医用材料与血液相互作用的研究,发现在表面形成一层水合层,可以有效阻止材料表面对多种组分的吸附,从而避免凝血^[9],不仅可以保持聚氨酯本身的优异性能,还可以大大改善聚氨酯材料的血液相容性。因此,笔者将细胞外层磷脂层含有的磷酸胆碱基团引入到聚碳酸酯聚氨酯材料表面,形成一层坚固的水合层,可以大大减弱材料与血浆蛋白的作用,在一定程度上具备抗凝血功能^[10-11]。通过对聚氨酯进行表面亲水改性以适用于医用生物材料尤其是血液接触材料,已经受到了医用高分子材料研究者的广泛关注。

1 实验部分

1.1 原料和仪器

聚碳酸酯二元醇(PCDL), $M_n = 2000$, Aldrich公司生产;N,N'-二甲基乙酰胺,北京益利精细化学品

有限公司生产;赖氨酸二异氰酸酯(LDI),阿法埃莎化学有限公司生产;1,4-丁二醇(BDO),北京化工厂生产;二月桂酸二丁基锡, Sigma 公司生产;2-甲基丙烯酰氧乙基磷酸胆碱(MPC),南京乐天然研究所生产;三-(2-氨基乙基)胺(TAEA),Alfa 公司生产,试剂均为分析纯。

EQUINOX 55 型傅里叶红外光谱仪,德国布鲁克公司生产;Varian INOVA-400 核磁共振仪,美国 Varian 生产;NDJ-8S 数字显示黏度计,上海沪粤明科学仪器有限公司生产;WD4005 型电子万能试验机,中国科学院长春科新公司试验仪器研究所生产;Quanta 600FEG 型场发射扫描电镜,美国 FEI 公司生产。

1.2 聚碳酸酯基聚氨酯的合成

采用溶液预聚体法合成聚碳酸酯基聚氨酯:在氮气保护下,加一定量聚碳酸酯二元醇(PCDL)到四口烧瓶中,待反应温度升到 92℃,真空下脱水 1 h;体系温度降至 80℃后,加一定量的 LDI 和催化剂二月桂酸二丁基锡,持续反应 2 h,停止加热,待生成的聚合物温度降至 65℃,向体系中加入扩链剂 1,4-丁二醇进行扩链反应,保持反应 1.5 h 后终止加热,强力搅拌下采用去离子水对聚氨酯进行乳化处理,再向反应液中加入碱调节 pH,继续搅拌,待合成的产品呈均相乳液,真空干燥 24 h 待用。合成产物 PCU 结构式如图 1 所示。

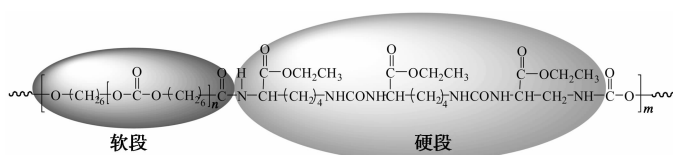


图 1 聚碳酸酯基聚氨酯的结构简式

1.3 聚碳酸酯基聚氨酯(PCU)膜表面仿生改性

1.3.1 PCU 膜表面接枝氨基

采用四氟乙烯板将乳液制成 1 mm 厚的均匀胶膜,真空干燥至恒重,将制备好的 PCU 薄膜裁剪成一定规格。将一定量的 PCU 薄膜以及 LDI 溶于无水甲苯中,加入一定量催化剂二月桂酸二丁基锡,50℃搅拌反应 3~4 h。反应结束后,用无水甲苯反复冲洗薄膜以除去未反应的 LDI 以及催化剂,将薄膜室温下真空干燥至恒重。然后在烧瓶中加入一定量活化后的 PCU 膜及 TAEA 溶于无水甲苯中,30℃下恒温反应 24 h,将反应后的薄膜同样用无水甲苯反复冲洗后真空干燥至恒重。

1.3.2 PCU 膜表面迈克尔加成接枝 MPC

称取一定量的 MPC 溶解于无水乙醇中,放入几片制备的表面氨基化的 PCU 膜,40℃下恒温反应 2 d,反应后的膜用无水乙醇淋洗 3 次,40℃下真空干燥至恒重。聚碳酸酯基聚氨酯表面接枝 MPC 的反应过程如图 2 所示。

展[J]. 现代化工,2012,32(11):36-41.

- [2] 邓波,桂召龙. 草桥油田污泥资源化的研究[J]. 油气田地面工程,2004,23(1):15-19.
- [3] 赵丽华,李季. 中原油田污泥固化处理[J]. 安全与环境工程,2012,11(4):245-249.
- [4] 刘子龙,王荣莎. 含油污泥资源化技术的研究及应用[J]. 石油天然气学报,2006,28(4):36-39.
- [5] 李科,胡荣. 含油污泥开发应用技术研究[J]. 武汉理工大学学报,2011,23(10):145-151.
- [6] Tahhan R A, Abu-Ateih R Y. Biodegradation of petroleum industry oily-sludge using Jordanian oil refinery contaminated soil[J]. International Bio deterioration & Biodegradation, 2009, 63(8):1054-1060.
- [7] 赵金献. 油田污泥处置技术[J]. 油气田地面工程, 2003, 22(4):46-49.
- [8] 彭鸽威,阎光绪,刘晓春,等. 原油降解菌的分离及其降解能力[J]. 化工进展,2008,27(4):531-534.
- [9] 胡雪滨,邓卫东,肖文. 含油污泥调剖剂的研制与应用[J]. 油田化学,2004,21(3):251-254.
- [10] Chu C P, Lee D J. Centrifugation of polyelectrolyte flocculated clay slurry[J]. Separation Science And Technology, 2002, 37(3):591-605. ■

(上接第 105 页)

2 结论

(1)通过试验研究对比确定了化学前处理最佳处理温度及 pH 分别为 65℃和 9,砂水质量比越小,处理效果越好,最佳砂水质量比在 1:9 附近取得。

(2)通过测定菌体量 OD600 nm 值,得出生物处理中,在最初的 20 h,菌株处于适应期,生长极其缓慢,对石油降解也较弱;在 20~50 h 期间,菌株处于对数生长期,菌株利用石油合成自身生长所需要的营养物质,菌体量增加较快,对石油降解作用加强;50~60 h 菌株的生长和对石油的降解均达到最佳状态,最优降解速率约为 70%。

(3)经济性分析对比表明,生化处理含油污泥具有很好的经济可行性。

参考文献

- [1] 杨双春,刘国斌,张金辉,等. 国内外含油污泥处理技术研究进

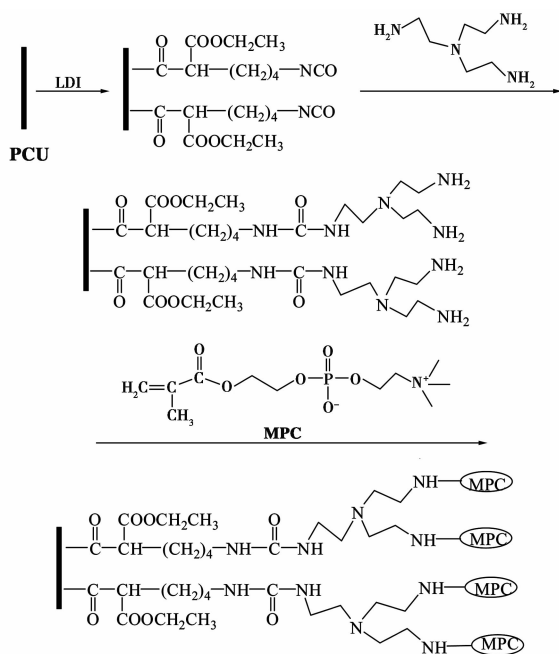


图 2 聚碳酸酯聚氨酯表面接枝 MPC 反应过程

1.4 聚碳酸酯基聚氨酯的性能测试

1.4.1 吸水率的测定

称取质量为 m_1 的胶膜,采用去离子水浸泡 24 h 后,擦去表面去离子水,称重为 m_2 ,吸水率 = $[(m_2 - m_1)/m_1] \times 100\%$ 。

1.4.2 力学性能的测定

依据 GB/T 1040—1992,测量时拉伸速率为 100 mm/min,测试的力学性能参数为拉伸强度、断裂伸长率。

1.4.3 水解降解性能的测试

水解降解性能的测试在 PBS 溶液中进行,用质量损失 (weight loss) 表示: $\text{Weight loss}(\%) = [(m_0 - m_1)/m_0] \times 100\%$,其中 m_0 和 m_1 分别为样品降解前后的质量。

1.5 改性前后 PCU 膜的生物相容性评价

蛋白质吸附和血小板黏附是生物医用材料血液相容性最常用、最有效的 2 种评价手段。

1.5.1 接枝 MPC 前后 PCU 膜表面蛋白质吸附实验

根据二喹啉甲酸 (BCA) 法^[12]进行测定,先配制 BCA 工作试剂及标准蛋白质溶液的工作曲线。将接枝 MPC 前后 PCU 膜分别置于 PBS 溶液中浸泡 2 h,浸入一定量牛血清蛋白溶液 (4.0 mg/mL) 中,在 37℃、5% CO₂ 的二氧化碳培养箱中静置吸附 2 h;然后用 PBS 溶液和蒸馏水分别淋洗薄膜 3 次,再放入一定量 1% 十二烷基硫酸钠的 PBS 溶液中,

超声 30 min 使蛋白质解吸附。取一定量解吸附液,加等体积 BCA 工作试剂,混匀后于 60℃ 保温 1 h 显色,冷却至室温后,测试 562 nm 处溶液的吸光度值。通过吸附前后蛋白浓度的变化来计算 PCU 膜单位面积上蛋白质的吸附量。

1.5.2 接枝 MPC 前后 PCU 膜表面血小板黏附实验

将接枝 MPC 前后的薄膜分别置于 PBS 溶液中浸泡 2 h,之后用 PBS 冲洗 3 次。移取 20 μL 富含血小板血浆 (PRP) 滴加在薄膜中间表面,置于二氧化碳培养箱中 37℃ 下培养 2 h。用 PBS 溶液淋洗薄膜,将黏附不牢固的血小板冲掉,随后将膜浸入 2.5% 戊二醛溶液中固定 1 h。将固定好的薄膜分别用 PBS 和蒸馏水淋洗 3 次。冷冻干燥后用扫描电镜观察血小板在材料表面黏附后的形貌。

2 结果与讨论

2.1 聚碳酸酯基聚氨酯的性能表征

2.1.1 改性前后聚氨酯膜的 FTIR 分析

由接枝 MPC 前后 PCU 膜的红外谱图图 3 可以看出,PCDL 在 3 500 cm⁻¹ 处羟基吸收峰,LDI 在 2 260 cm⁻¹ 处异氰酸酯基的吸收峰在 PCU 红外谱图中都消失,在 3 365 cm⁻¹ 处出现了新的 N—H 伸缩振动吸收峰,氨基甲酸酯基基团的存在表明合成成功。1 735 cm⁻¹ 为 C=O 伸缩振动吸收峰,2 950 cm⁻¹ 处为 —CH₂ 非对称伸缩振动吸收峰,1 530 cm⁻¹ 处为 C—N—H 的面内对称弯曲振动吸收峰,以上各特征吸收峰都证明产物含有 LDI 型聚碳酸酯基聚氨酯的结构。从 PCU-MPC 的红外谱图中看出,在 1 610 cm⁻¹ 处出现了一NH 的弯曲振动吸收峰,在 1 216、1 069 cm⁻¹ 处出现了 P=O 以及 P—O 的特征吸收峰,证明 MPC 已经接枝到 PCU 表面。

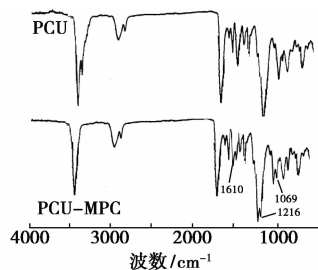


图 3 接枝 MPC 前后 PCU 膜的红外光谱图

2.1.2 合成的聚碳酸酯基聚氨酯水解降解性能

在 37℃,pH = 7.0 的条件下,PCU 薄膜水解降解后的质量损失如图 4 所示。由图 4 可知,降解初

期是水分子向薄膜表面扩散,降解程度不明显;随着时间的推移,水解降解速度提高,由于产品中软段酯基水解生成醇和羧酸,酯的水解产物羧酸加速酯的水解,直至产品完全降解。据统计,水解降解 60 d 时产品质量损失达 39%。

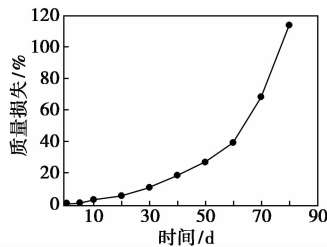


图 4 PCU 水解降解过程中的质量损失

2.2 聚碳酸酯基聚氨酯制备过程单因素的影响

聚碳酸酯聚氨酯的制备易受反应温度、原料用量及反应时间的影响。

2.2.1 R 值的影响

聚氨酯材料的力学性能、稳定性与 R 值 ($n_{\text{NCO}}/n_{\text{OH}}$) 的改变正相关,如表 1 所示。

表 1 R 值对聚氨酯乳液和薄膜性能的影响

R	贮存稳定性	吸水率/%	拉伸强度/MPa	断裂伸长率/%
0.5	放置几天后分层	73.0	24.9	399
1.0	放置几个月后没有分层	47.5	30.6	469
1.5	放置半年不分层	27.0	52.5	603
2.0	放置几个月后分层	21.8	54.4	633
2.5	放置几天后分层	21.0	57.1	674

从表 1 可以看出, R 值过大或过小均不能得到性能稳定的聚氨酯材料。随 R 值的增大,疏水性离子的含量增大,双电层逐渐变薄,氨基甲酸酯与体系中多余的一NCO 通过化学反应产生脲基甲酸酯交联基团,产物脲基甲酸酯交联基团会发生聚沉现象,稳定性变差。随 R 值的增大,吸水率减小,涂膜亲水性弱,机械性能强。原因是,随着 R 值的增大,一NCO 基团增多,一OH 基团减少,说明分子结构链段中类似于苯环、脲键、氨基甲酸酯键等憎水性功能基团含量增加,分子内、分子间产生氢键的数量明显减少,这是吸水率减小的直接原因。同时当 R 值过大时,反应产物分子粒径过大,粒子表面积减小,导致产品吸水率明显下降。

另外,随 R 值的增大,涂膜的拉伸强度和断裂伸长率随之增大。因为 R 值过大,硬段比例增大,乳化过程中产生聚脲的含量提升,涂膜的硬度大大

增加。 R 值太小也不行,聚氨酯在进行扩链反应时部分一NCO 与水发生交联反应,消耗一NCO 基团,大大降低聚氨酯的分子质量,产品的性能大幅度降低。综合分析, R 值取 1.5 时合成的聚碳酸酯基聚氨酯综合性能优异。

2.2.2 聚合反应的预聚温度对聚碳酸酯基聚氨酯的影响

聚氨酯产品性能受温度的影响如表 2 所示。

表 2 预聚温度对聚氨酯薄膜性能的影响

温度/ ℃	吸水率/ %	拉伸强度/ MPa	断裂伸长率/ %	黏度/ (MPa·s)
65	15	44.8	534	71.0
70	18	46.7	551	86.5
75	21	49.2	577	118.8
80	26	52.5	595	167.5
85	28	54.0	612	254.0

由表 2 可知,聚氨酯涂膜产品的拉伸强度和断裂伸长率对温度的敏感性弱,聚合温度对其机械性能影响小。随着预聚温度的升高,拉伸强度增大,体系黏度增加,产品的性状也随着预聚温度的升高而变得浑浊。虽然整个反应随着温度的升高而加快,反应更充分,但聚合温度增高,特别当温度高于 85℃,体系反应速度太快,暴聚现象加剧,得不到性能优良的产物。相反聚合温度过低,特别是低于 65℃,体系反应速度过慢,整个反应不充分,得到的聚氨酯产品品质差。经考证检测,采用 80℃ 预聚温度时得到的聚碳酸酯聚氨酯产品综合性能优异。

2.2.3 扩链剂质量分数对聚碳酸酯基聚氨酯的影响

扩链剂 1,4-丁二醇质量分数的改变会影响分子中软段与硬段的比例,对聚氨酯的性能产生影响,如表 3 所示。

表 3 BDO 质量分数对聚碳酸酯基聚氨酯乳液性能的影响

BDO 质量分数/%	3	6	9	12
稳定性	稳定	稳定	稳定	不稳定
吸水率/%	32	35	36	38

由表 3 可知,加入 6% 扩链剂合成的聚碳酸酯基聚氨酯性能稳定,扩链剂质量分数增至 12% 时,合成的材料稳定性较差。另外,扩链剂质量分数的增加对吸水率有所影响,效果甚微,这是因为结合聚氨酯的羧基被中和后,产生的阴离子可结合体系中

的水分子,在聚氨酯的表面会形成水合层分布,分子链之间的化学作用力减弱,产品对水的敏感性增强。综合选取 6% 的 BDO 为最佳质量分数。

2.3 仿生改性前后聚氨酯生物相容性的评价

2.3.1 接枝 MPC 前后 PCU 膜表面蛋白质吸附

接枝 MPC 后 PCU 膜对牛血清蛋白的吸附结果如表 4 所示。从表 4 中可以看出,接枝 MPC 后 PCU 膜对牛血清蛋白的吸附量明显降低。表明通过迈克尔加成的方法构建仿细胞外层膜表面具有一定的抗蛋白质吸附的能力,磷酸胆碱基团具有较强结合水的能力,会在表面上形成紧密的水合层,降低了材料表面与蛋白之间的相互作用,从而抑制对蛋白的吸附和沉积。说明在聚碳酸酯聚氨酯表面迈克尔加成接枝 MPC 构建的仿细胞外层膜结构是成功的,可以改善聚氨酯表面的蛋白质吸附情况。

表 4 接枝 MPC 前后 PCU 膜对牛血清蛋白的吸附量

膜类型	蛋白质吸附量/ $(\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2})$
PCU	0.35 ± 0.04
PCU-MPC	0.08 ± 0.006

2.3.2 接枝 MPC 前后 PCU 膜表面血小板黏附

血小板在接枝 MPC 前后 PCU 膜表面黏附后的形貌如图 5 所示。由图 5 可以看出,未改性的聚碳酸酯基聚氨酯膜表面存在较多的血小板黏附,而黏附在接枝 MPC 后 PCU 膜表面的血小板数目明显降低。这是由于膜表面具有类似细胞膜的仿生结构,可以有效地抑制血小板黏附、激活和聚集。说明这种改性方式可以显著改善材料的生物相容性,特别是血液相容性。

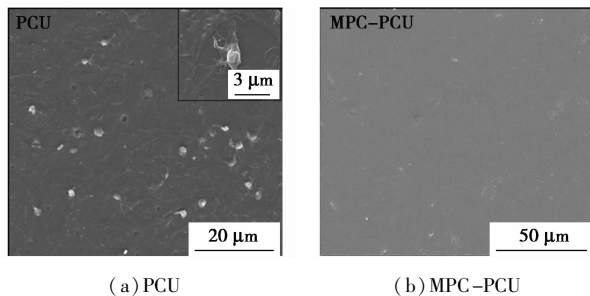


图 5 接枝 MPC 前后 PCU 膜对血小板黏附情况的 SEM 图

3 结论

采用聚碳酸酯链段作为软段, L-赖氨酸二异氰酸酯为硬段制备的生物医用聚氨酯材料在医用环境下的生物稳定性和生物相容性优异。采用溶液预聚

体法合成的聚碳酸酯基聚氨酯拉伸强度可达 52.5 MPa,水解降解 60 d 后质量损失达 39%。采用迈克尔加成反应将 2-甲基丙烯酰氧基乙基磷酸胆碱引入到聚碳酸酯基聚氨酯表面,对其生物相容性进行评价,蛋白质吸附实验结果表明,接枝 MPC 后 PCU 膜表面具有良好的抗蛋白吸附能力;血小板黏附实验结果显示,接枝 MPC 后 PCU 膜表面血小板黏附量显著减少,说明在聚碳酸酯基聚氨酯表面构建类似细胞膜的仿生结构可以达到改善其生物相容性的目的。

参考文献

- [1] Santerre J P, Woodhouse K, Laroche G, *et al.* Understanding the biodegradation of polyurethanes: From classical implants to tissue engineering materials [J]. *Biomaterials*, 2005; 26 (35): 7457 - 7470.
- [2] 张永振,石森,黎源,等. 生物基 1,4-丁二异氰酸酯的制备及其在医用聚氨酯材料中的应用[J]. *聚氨酯工业*, 2013, 47(6): 1 - 4.
- [3] Guelcher S A, Gallagher K M, Didier J E, *et al.* Synthesis of biocompatible segmented polyurethanes from aliphatic diisocyanates and diurea diol chain extenders [J]. *Acta Biomaterialia*, 2005, 1: 471 - 484.
- [4] 梁飞,杨颖,余蕾,等. 可降解水性聚氨酯的合成及其性能研究[J]. *涂料工业*, 2012, 42(9): 53 - 55.
- [5] Li Baoqiang, Hu Qiaoling, Fang Zhengping, *et al.* Progress in polyurethane for tissue engineering [J]. *Polymer Bulletin*, 2003, 2: 1 - 7.
- [6] Liu Lian, Wei Zhi-yong, Gao Jun, *et al.* Synthesis and application of biodegradable polyurethane [J]. *Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research*, 2008, 12(14): 2735 - 2738.
- [7] Feng Y K, Zhao H Y, Zhang L, *et al.* Surface modification of biomaterials by photochemical immobilization and photograft polymerization to improve hemocompatibility [J]. *Frontiers of Chemical Engineering in China*, 2010, 4(3): 372 - 381.
- [8] Zhao H Y, Feng Y K, Guo J T. Polycarbonateurethane films containing complex of copper (II) catalyzed generation of nitric oxide [J]. *Journal of Applied Polymer Science*, 2011, 122(3): 1712 - 1721.
- [9] Jiang S Y, Cao Z Q. Ultralow-fouling, functionalizable, and hydrolyzable zwitterionic materials and their derivatives for biological applications [J]. *Advanced Materials*, 2010, 22: 920 - 932.
- [10] Ishihara K, Tsujino R, Mika H, *et al.* Stabilized liposomes with phospholipids polymers and their interactions with blood cells [J]. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2002, 25(4): 325 - 333.
- [11] Wang Y B, Gong M, Yang S, *et al.* Hemocompatibility and film stability improvement of cross-linkable MPC copolymer coated polypropylene hollow fiber membrane [J]. *Journal of Membrane Science*, 2014, 452: 29 - 36.
- [12] Smith P K, Krohn R I, Hermanson G T, *et al.* Measurement of protein using bicinchoninic acid [J]. *Analytical Biochemistry*, 1985, 150(19): 76 - 85. ■